



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Sertralina para
distúrbio bipolar**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	4
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A sertralina é um agente antidepressivo pertencente à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS).

Indicação

É indicado para o tratamento de episódios agudos de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade em pacientes com ou sem história de mania, e no tratamento a longo prazo, a fim de prevenir recaídas e recidivas. Também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos: Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC); Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos acima de seis anos; Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia; Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT); Fobia social (transtorno da ansiedade social); Sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM).

Pergunta

A sertralina é mais eficaz e segura no tratamento do distúrbio bipolar do que as tecnologias incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS)?

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed e NICE Evidence Search em 15 de julho de 2017. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane, no caso do ensaio clínico randomizado, e utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR), no caso da revisão sistemática.

Resultados

As evidências encontradas a cerca da tecnologia foram escassas e somente dois estudos científicos compararam a sertralina com alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde para o tratamento do distúrbio bipolar. Um ensaio clínico randomizado sugeriu, comparando a eficácia da sertralina, do lítio e a combinação dos fármacos, que não há diferenças em termos de mudança para um episódio hipomaniaco e taxa de resposta ao tratamento. Já uma metanálise da Cochrane que comparou a sertralina a outros fármacos no tratamento das desordens depressivas concluiu maior eficácia da sertralina em relação a outros antidepressivos como a fluoxetina, tanto em termos de eficácia quanto aceitação e tolerabilidade.

Conclusão

Não existem evidências de superioridade ou mesmo equivalência da sertralina em relação a outros medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de distúrbio bipolar.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A sertralina é um agente antidepressivo pertencente à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS).

De acordo com a bula de cloridrato de sertralina da Ranbaxy¹, o medicamento é indicado para o tratamento de episódios agudos de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade em pacientes com ou sem história de mania, e no tratamento a longo prazo, a fim de prevenir recaídas e recidivas. Também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

- Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC);
- Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos acima de seis anos;
- Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia;
- Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT);
- Fobia social (transtorno da ansiedade social);
- Sintomas da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM).

O uso da tecnologia nas indicações acima é autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Atualmente, existem mais de 30 registros referentes ao cloridrato de sertralina na Anvisa, o que decorre do fato de o fármaco possuir medicamento de referência, genéricos e similares de várias marcas e produtores:

- Princípio ativo: Cloridrato de sertralina;
- Medicamento de referência: Zoloft®;
- Genéricos: Genéricos do cloridrato de sertralina são produzidos por diversos laboratórios do país;
- Similares: Assertr, Cefelic®, Dieloft®, Sered®, Serenata®, Tolrest®, Trasolin®, Seronip®, Serolift®, Sertralin®, Zysertín®;
- Apresentação farmacêutica: 50 mg, embalagem com 30 comprimidos revestidos.

Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O medicamento não está disponível no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.

Pergunta

A sertralina é mais eficaz e segura no tratamento do distúrbio bipolar do que as tecnologias incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS)?

P: Indivíduos com distúrbio bipolar

I: Sertralina

C: Placebo, ácido valproico, carbamazepina, clozapina, fluoxetina, haloperidol, lamotrigina, lítio, olanzapina, risperidona e quetiapina

O: Eficácia (remissão de sintomas depressivos, diminuição de recidivas, redução da severidade de sintomas, etc.) e segurança (ocorrência de efeitos adversos, abandono de tratamento, etc.)

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a sertralina no tratamento do distúrbio bipolar comparados a outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando a remissão clínica dos sintomas do distúrbio bipolar.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed e NICE Evidence Search em 15 de julho de 2017. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed Clinical Queries Ensaio clínico	((Therapy/Broad[filter]) AND (Sertraline [Mesh] and ("Bipolar Disorder"[Mesh])))	41
Pubmed Clinical Queries Revisões sistemáticas	systematic[sb] AND (Sertraline [Mesh] and ("Bipolar Disorder"[Mesh]))	0
NICE Evidence Search	(sertraline and "bipolar disorder")	19

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foi identificado um total de 60 referências utilizando as estratégias de busca descritas. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram seis publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, um ensaio clínico randomizado² e uma revisão sistemática³ foram selecionados para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane⁴, no caso do ensaio clínico randomizado, e utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁵, no caso da revisão sistemática.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Figura 1 e Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Altshuler et al., 2017²	Comparar a eficácia da sertralina, do lítio e a combinação dos fármacos em pacientes com depressão bipolar.	Comparar a eficácia da sertralina, do lítio e a combinação dos fármacos em pacientes com depressão bipolar.	<p>Não houve diferenças significantes entre a sertralina e lítio na mudança para um episódio hipomaniaco (14,3% versus 17,8%) e taxa de resposta ao tratamento (67,4% versus 73,3%).</p> <p>Não houve diferenças entre os grupos na probabilidade de desenvolver um efeito colateral e nem na taxa geral de abandono do tratamento.</p>	<p>(1) Os estudos não tinham um grupo placebo.</p> <p>(2) Foram incluídos apenas pacientes com distúrbio bipolar tipo II.</p>

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Cipriani <i>et al.</i> , 2010 ³	Determinar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da sertralina em comparação com outros agentes antidepressivos no alívio dos sintomas agudos das principais desordens depressivas.	Revisão Sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.	<p>Entre os estudos, 8 comparavam sertralina e fluoxetina:</p> <p>Eficácia Taxa de resposta a) Tratamento na fase aguda (6 – 12 semanas): metanálise de oito estudos com 1.352 participantes indicou que a sertralina é mais eficaz do que a fluoxetina (OR= 0,73; Intervalo de Confiança – IC 95%= 0,59 - 0,92; p = 0,007). b) Resposta de acompanhamento (16 a 24 semanas): não houve evidências de diferenças entre as tecnologias (OR= 0,81; IC 95%= 0,38 – 1,74; p = 0,059).</p> <p>2) Número de pacientes que conseguiram remissão: Não foi encontrada evidência de diferenças entre as tecnologias em relação a: a) Tratamento de fase aguda (6 a 12 semanas): OR= 0,78; IC 95%= 0,57 – 1,06; p = 0,11. b) Resposta precoce (1 a 4 semanas): OR= 2,00; IC 95%= 0,55-7,22. c) Resposta de acompanhamento (16 a 24 semanas): OR= 0,66; IC 95%= 0,36-1,18.</p> <p>Aceitabilidade Nenhuma diferença foi encontrada entre as tecnologias em termos de descontinuação do tratamento devido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a qualquer causa: OR= 0,77; IC 95%= 0,58-1,02; p=0,07 • à ineficácia: OR= 0,93; IC 95%= 0,58-1,50; p=0,78 • a efeitos colaterais: OR= 0,84; IC 95%= 0,60-1,17; p=0,30 <p>Tolerabilidade Não houve evidência de que a sertralina tenha sido associada a uma maior ou menor taxa de participantes com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agitação/ansiedade: OR= 0,95; IC 95%= 0,62-1,46; p=0,82 • boca seca: OR= 1,62; IC 95%= 0,71-3,72; p=0,25 • insônia: OR= 1,12; IC 95%= 0,73-1,72; p=0,60 • náuseas: OR= 1,02; IC 95%= 0,75-1,40; p=0,89 • sonolência: OR= 1,03; IC 95%= 0,23-1,68; p=0,34 • suicídio: OR= 1,65; IC 95%= 0,32-8,40; p=0,55 	Viés de publicação: embora a pesquisa tenha sido completa, é possível que existam estudos ainda não publicados que não foram identificados.

Notas: IC 95%, intervalo de confiança à 95%; OR, odds ratio.

Figura 1. Resultado da avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico

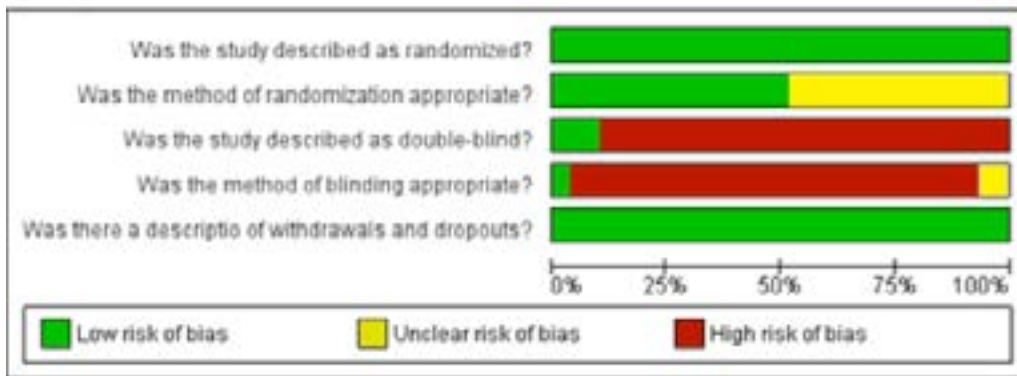


Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluída

Estudo	AMSTAR item											# Sim	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Cipriani <i>et al.</i> , 2010 ³	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

As evidências encontradas a cerca da tecnologia foram escassas e somente dois estudos científicos compararam a sertralina com alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde para o tratamento do distúrbio bipolar. Um ensaio clínico randomizado² sugeriu, comparando a eficácia da sertralina, do lítio e a combinação dos fármacos, que não há diferenças em termos de mudança para um episódio hipomaníaco e taxa de resposta ao tratamento. Já uma metanálise da Cochrane³ que comparou a sertralina a outros fármacos no tratamento das depressões concluiu maior eficácia da sertralina em relação a outros antidepressivos como a fluoxetina, tanto em termos de eficácia quanto aceitação e tolerabilidade.

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida indicam que a sertralina é mais efetiva que a fluoxetina, disponível no SUS, no tratamento das depressões. Contudo, quando comparada ao lítio, apresentou-se semelhante. Neste contexto, atualmente, não existem evidências de superioridade ou mesmo equivalência da sertralina em relação a outros medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de distúrbio bipolar.

Referências

1. Cloridrato de sertralina [bula]. Gidy – França: Les Laboratoires Servier Industrie. 2016. [acesso em 15 julho 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16840672017&pIdAnexo=8778238
2. Altshuler LL, Sugar CA, McElroy SL, Calimlim B, Gitlin M, Keck PE Jr, Aquino-Elias A, Martens BE, Fischer EG, English TL, Roach J, Suppes T. Switch Rates During Acute Treatment for Bipolar II Depression With Lithium, Sertraline, or the Two Combined: A Randomized Double-Blind Comparison. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):266-276.
3. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD006117.
4. Higgins J, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Collab. [acesso em 15 julho 2017]. Disponível em: www.cochranehandbook.org.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma que não recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflito de interesse.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**